

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 D 231/40

⑱ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

C 07 D 249/02

C 07 D 257/06

A 61 K 31/41

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 26 25 227 A 1

⑪

Offenlegungsschrift 26 25 227

⑫

Aktenzeichen:

P 26 25 227.7

⑬

Anmeldetag:

4. 6. 76

⑭

Offenlegungstag:

23. 12. 76

⑳

Unionspriorität:

㉔ ㉓ ㉒

5. 6. 75 Großbritannien 24221-75

⑤④

Bezeichnung:

Heteroarylverbindung, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende pharmazeutische Mittel

⑦①

Anmelder:

Lilly Industries Ltd., London

⑦④

Vertreter:

Redies, F., Dr.-Ing. Dr.jur.; Redies, B., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
Türk, D., Dr.; Gille, Ch., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 4000 Düsseldorf

⑦②

Erfinder:

Harrison, Roger Garrick, Cove, Farnborough, Hampshire;
Jamieson, William Boffey, Horsell, Woking;
Ross, William James, Lightwater; Surrey;
Saunders, John Christopher, Courtlands, Maidenhead,
Berkshire (Großbritannien)

DT 26 25 227 A 1

50 346 - Dr.T

Anmelder: LILLY INDUSTRIES LIMITED
Henrietta House, Henrietta Place
London W.1 / England

Heteroarylverbindung, Verfahren zu ihrer Herstellung
und sie enthaltende pharmazeutische Mittel

Die Erfindung betrifft neue heterocyclische Verbindungen, sie betrifft insbesondere neue 5-gliedrige Hetero-aryl-derivate, die durch eine Acylaminogruppe substituiert sind, die für die Chemotherapie von akuten Hypersensibilitätszuständen und/oder als Zwischenprodukte für die Herstellung der aktiven Derivate verwendet werden können, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie sie enthaltende pharmazeutische Mittel, die für die Behandlung von Tieren und Menschen verwendet werden können, bei der eine wirksame Dosis der erfindungsgemäßen Verbindung(en) oder der sie enthaltenden pharmazeutischen Mittel verabreicht wird.

Eine Reihe von ähnlichen Acylaminoderivaten von 5-gliedrigen Heteroarylsystemen sind beispielsweise bereits in der US-Patentschrift 3 557 137 und in "Helv. Chim. Acta.", 48, 524 (1965), beschrieben. Der darin beschriebene Typ von Verbindungen wird jedoch für völlig andere Zwecke verwendet oder es handelt sich dabei um Publikationen, die nur von akademischem Interesse sind, in denen überhaupt kein Anwendungsgebiet angegeben ist.

Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um neue Heteroarylderivate der allgemeinen Formel



worin bedeuten:

Ar eine gegebenenfalls substituierte 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die als einzige Heteroatome 2 bis 4 Stickstoffatome enthält, wobei die Acylaminogruppe $-\text{NR}^1\text{COR}^2$ an ein Kohlenstoffatom des Heteroarylrings gebunden ist,

R^1 C_{1-10} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl, C_{3-6} -Alkynyl, C_{2-6} -Alkoxyalkyl, C_{2-6} -Carboxyalkyl, C_{1-6} -Halogenalkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{1-6} -alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{2-6} -alkenyl und

R^2 C_{1-8} -Alkyl, C_{1-6} -Halogenalkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{3-10} -Cycloalkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{2-6} -alkenyl, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- C_{1-6} -alkyl, C_{2-8} -Carboxyalkyl oder C_{3-6} -Acyloxyalkyl

oder R^1 und R^2 gemeinsam einen Lactamring mit 5 bis 7 Ringatomen,

mit der Maßgabe, daß dann,

a) wenn Ar eine 5-Pyrazolylgruppe bedeutet, die 1-Stellung der Pyrazolylgruppe nicht durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann, wenn R^1 und R^2 beide Methyl bedeuten, und

b) Ar nicht durch eine Heteroaryl-, Alkylamino- oder C_2 -Alkenylgruppe substituiertes 1,2,4-Triazolyl sein kann.

Der Heteroarylkern bzw. -ring ist vorzugsweise durch eine oder zwei Gruppen substituiert, die aus der Gruppe C_{1-4} -Alkyl, Benzyl, Phenyl und Halogen ausgewählt werden.

Bevorzugte Substituenten R^1 sind C_{1-10} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl, C_{3-8} -Cycloalkyl und Benzyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen. Bevorzugte Substituenten R^2 sind C_{1-8} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{3-10} -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- C_{4-8} alkyl, C_{2-8} -Carboxyalkyl und C_{3-6} -Acyloxyalkyl.

Unter dem hier verwendeten Ausdruck " C_{1-6} -Alkyl" ist eine geradkettige (unverzweigte) oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Methyl, Äthyl, Isopropyl, n-Butyl, s-Butyl, Isobutyl, t-Butyl, n-Amyl, s-Amyl, n-Hexyl, 2-Äthylbutyl oder 4-Methylamyl, zu verstehen. In entsprechender Weise ist unter dem hier verwendeten Ausdruck " C_{1-4} -Alkyl" eine geradkettige (unverzweigte) oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Methyl, Äthyl, Isopropyl, n-Propyl, n-Butyl, Isobutyl, s-Butyl oder t-Butyl, zu verstehen. Unter den hier verwendeten Ausdrücken " C_{1-4} -Hydroxyalkyl" und " C_{3-6} -Acyloxyalkyl" sind die oben genannten C_{1-4} -Alkylgruppen zu verstehen, die durch eine

Hydroxygruppe bzw. eine Acyloxygruppe substituiert sind. Unter den hier verwendeten Ausdrücken " C_{2-6} -Alkoxyalkyl" und " C_{1-6} -Halogenalkyl" sind die oben genannten C_{1-6} -Alkylgruppen zu verstehen, die durch eine Alkoxygruppe oder ein oder mehrere Halogenatome substituiert sind, wie z.B. Methoxyäthyl, Äthoxyäthyl, Äthoxybutyl, Dibrommethyl, Trifluormethyl, 1-Chloräthyl, 1,1-Dichloräthyl, 1-Jodbutyl oder Pentafluoräthyl.

Unter dem hier verwendeten Ausdruck " C_{3-6} -Alkinyl" ist eine alicyclische Kohlenwasserstoffgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen zu verstehen, die eine $-C\equiv C-$ Gruppe enthält. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß die $-C\equiv C-$ Gruppe dem Stickstoffatom der Acylaminogruppe nicht direkt benachbart sein kann. In entsprechender Weise dürfen die " C_{3-6} -Alkenylgruppen" keine $-C=C-$ Gruppe enthalten, die dem Stickstoffatom direkt benachbart ist.

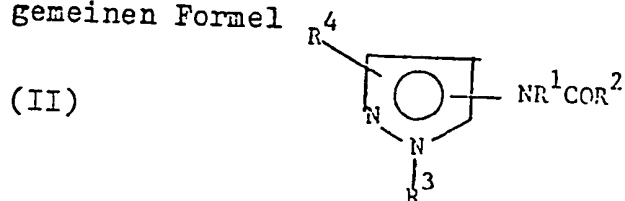
Unter dem hier verwendeten Ausdruck " C_{3-10} -Cycloalkyl" ist ein gesättigter Ring mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen in dem Ring, wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclooctyl oder Adamantyl, zu verstehen. Unter dem hier verwendeten Ausdruck " C_{3-10} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl" sind die oben genannten gesättigten Ringe zu verstehen, die an eine C_{1-6} -Alkylenbrücke gebunden sind.

Unter dem hier verwendeten Ausdruck "gegebenenfalls substituiertes Phenyl" ist eine Phenylgruppe zu verstehen, die unsubstituiert ist oder durch eine oder mehrere Gruppen substituiert ist, welche die pharmakologische Aktivität (Wirkung) der Verbindungen der Formel I nicht wesentlich verändern, wie z.B. Halogen-, Trifluormethyl-, Methyl-, Methoxy- oder Nitrogruppen. Unter dem hier verwendeten Ausdruck " C_{2-6} -Carboxyalkyl" ist eine C_{1-5} -Alkyl-

gruppe zu verstehen, die durch eine Carbonsäuregruppe (Carboxylgruppe) substituiert ist. Beispiele für solche Gruppen sind Carboxymethyl, Carboxyäthyl, Carboxypropyl und Carboxybutyl.

Zu den 5-gliedrigen Heteroarlygruppen, die als einzige Heteroatome 2 bis 4 Stickstoffatome enthalten, gehören im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Pyrazolyl-, 1,2,3-Triazolyl-, 1,2,4-Triazolyl- und Tetrazolylgruppen. Unter diesen sind die Pyrazolyl-, 1,2,4-Triazolyl- und Tetrazolylgruppen derzeit bevorzugt.

Erfindungsgemäß bevorzugte Pyrazole sind solche der allgemeinen Formel

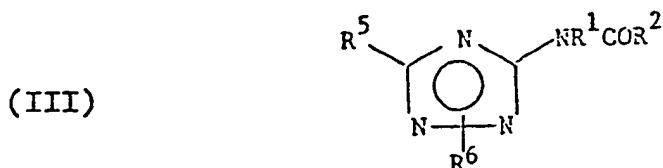


worin R^3 ein Substituent aus der Gruppe Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl und gegebenenfalls substituiertes Phenyl ist und R^4 ein Substituent ist, der an eines der Kohlenstoffatome des Pyrazolkerns bzw. -ringes gebunden ist und aus der Gruppe Formyl, Carboxyl, Hydroxy, C_{1-4} -Hydroxyalkyl, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl, C_{3-6} -Acyloxyalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl und Halogen ausgewählt wird, oder Wasserstoff bedeutet. Die Acylaminogruppe ist vorzugsweise an die 3- oder 5-Stellung des Pyrazolkerns bzw. -ringes gebunden.

Besonders vorteilhafte Pyrazole der oben angegebenen Formel II sind solche, in denen R^3 C_{1-4} -Alkyl, wie Methyl, R^4 Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl oder Phenyl und $-NR^1COR^2$ einen 5-Substituenten bedeuten, worin R^1 C_{3-6} -Alkyl, wie n-Butyl und n-Hexyl, Allyl oder Benzyl und R^2 C_{3-6} -

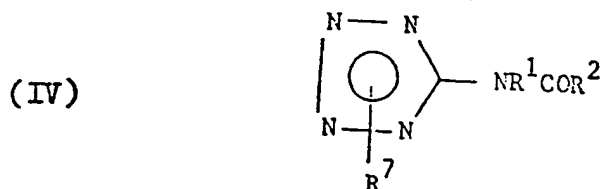
Alkyl, wie i-Propyl und n-Hexyl, Allyl, Benzyl oder C₃₋₅-Cycloalkyl darstellen.

Bevorzugte 1,2,4-Triazole der Erfindung sind solche der allgemeinen Formel .



worin R⁵ einen ggf. vorhandenen Substituenten, der aus der Gruppe Formyl, Carboxyl, Hydroxy, C₁₋₄-Hydroxyalkyl, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl, C₃₋₆-Acyloxyalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl und Halogen ausgewählt wird, und R⁶ einen Substituenten an einem der Stickstoffatome bedeuten, der ausgewählt wird aus Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl und gegebenenfalls substituiertes Phenyl. Besonders vorteilhafte Triazole der Formel III sind solche, in denen R¹ C₁₋₄-Alkyl oder Benzyl, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, und R² C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, Phenyl oder Benzyl bedeuten.

Bevorzugte Tetrazole sind solche der allgemeinen Formel



worin R⁷ einen ggf. vorhandenen Substituenten bedeutet, der aus der Gruppe C₁₋₄-Alkyl und Benzyl ausgewählt wird. Andere Tetrazole sind instabil. Besonders vorteilhafte Tetrazole der Formel IV sind solche, in denen R⁷ C₁₋₄-Alkyl, wie Methyl, bedeutet, das an die 2-Stellung des Tetrazolkerns bzw. -ringes gebunden ist, R¹ C₃₋₆-Alkyl, wie Hexyl und R² C₃₋₆-Cycloalkyl, wie Cyclopentyl und

Cyclohexyl, oder C₃₋₆-Alkyl, wie i-Propyl, bedeuten.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung der Heteroaryl-derivate der oben angegebenen allgemeinen Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

a) ein Alkylderivat der allgemeinen Formel acyliert



worin Ar und R¹ die oben angegebenen Bedeutungen haben,

b) ein Acylderivat der allgemeinen Formel alkyliert



worin Ar und R² die oben angegebenen Bedeutungen haben,

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin Y eine gut austretende (abspaltbare) Gruppe, wie Trichlormethyl, Tribrommethyl, Chlor oder Brom, oder C₁₋₄-Alkylthio bedeutet und Ar die oben angegebenen Bedeutungen hat,

mit einem Salz der allgemeinen Formel umgesetzt



worin M ein Metall der Gruppe IA oder IIA des Periodischen Systems der Elemente, wie Natrium oder Lithium, bedeutet

und R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder

d) eine Verbindung der allgemeinen Formel cyclisiert

(IX) $ArNHW$

worin Ar die oben angegebenen Bedeutungen hat und W $-CO(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCOQ'$ oder Cyclopropylcarbonyl bedeutet, worin n eine ganze Zahl von 3 bis 5; Q eine gut austretende (abspaltbare) Gruppe, wie Halogen, Q' eine Gruppe, welche die benachbarte Carbonylgruppe gegen nukleophilen Angriff aktiviert, wie Halogen, vorzugsweise Chlor, oder OR^8 , worin R^8 Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl ist, darstellen, unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R^1 und R^2 einen Lactamring mit 5 bis 7 Ringatomen bilden.

Wenn Ar einen Tetrazolylkern bzw. -ring bedeutet, ist es besonders bevorzugt, daß die Acylaminoderivate der Formel I nach der Alternative (b) hergestellt werden, da die Tetrazolylalkyllderivate der Formel V im Hinblick auf Quaternisierungsprobleme mit den Tetrazolyl-Ringstickstoffatomen schwierig herzustellen sind.

Die Acylierung der Verbindung der Formel V kann mit einem Säurehalogenid der Formel R^2CO-X durchgeführt werden, worin X Chlor oder Brom bedeutet und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen hat, in Gegenwart eines Protonenakzeptors, wie Pyridin oder Triäthylamin, in einem inerten Lösungsmittel, wie Benzol. Wenn Ar ein Triazolyl bedeutet, ist kein Protonenakzeptor oder Lösungsmittel erforderlich und es ist im allgemeinen bevorzugt, die Acylierung unter Verwendung des Säurehalogenids bei er-

höhten Temperaturen durchzuführen. Die Acylierung kann auch in der Weise durchgeführt werden, daß man das Alkylderivat der Formel V mit einem geeigneten Säureanhydrid der Formel $(R^2CO)_2O$ in einem inerten Lösungsmittel erhitzt. Die Acylierung der Imidazole der Formel I wird vorzugsweise unter den Schotten-Baumann-Bedingungen, beispielsweise mit einem Säurehalogenid in Gegenwart von wäßrigem Natriumhydroxid, durchgeführt.

Wenn Alkylderivate der Formel V acyliert werden, in denen Ar einen Heteroarylkern bzw. -ring bedeutet, wobei die Ringstickstoffatome unsubstituiert sind oder nur durch Wasserstoff substituiert sind, ist es möglich, insbesondere im Falle der Triazole und der Tetrazole, sowohl ein Ringstickstoffatom als auch die exocyclische Aminogruppe NHR^1 zu acylieren. In diesen Fällen kann die Acylgruppe gewünschtenfalls durch Hydrolyse aus dem Ring entfernt werden, die bevorzugt an dem Ringstickstoffatom auftritt. Es ist für den Fachmann ohne weiteres ersichtlich, daß auch die verschiedensten anderen Acylierungsbedingungen angewendet werden können (vgl. z.B. A.J. Beckwith, "The Chemistry of Amides" 1971, Buehler und Pearson, "Survey of Organic Synthesis" 1970, Sandler und Karo, "Organic Functional Group Preparations" 1968, Fieser und Fieser, "Reagents for Organic Synthesis" 1968, und dgl.).

Die Verbindungen der Formel VI können in der Weise alkyliert werden, daß man das Amid in einem geeigneten inerten, wasserfreien, polaren Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, löst, mit einem Alkalimetallhydrid, vorzugsweise Natriumhydrid, ein Alkalimetallsalz davon herstellt und dann das Salz mit einem Alkylierungsmittel der Formel R^1X^1 behandelt, worin X^1 ein reaktionsfähiges Atom, wie z.B. ein Halogenatom, oder eine reaktionsfähige Gruppe, wie z.B. eine Alkylsulfatgruppe,

bedeutet. Natürlich können auch andere Alkylierungsmittel und Alkylierungsreaktionsbedingungen als die vorstehend angegebenen angewendet werden, wobei die Art derselben für den Fachmann auf diesem Gebiete ohne weiteres ersichtlich ist. Die Alkylierung von Verbindungen der Formel I, worin Ar Triazolyl oder Tetrazolyl bedeutet, worin die Ringstickstoffatome unsubstituiert sind, kann zur Bildung von Gemischen von alkylierten Produkten führen, die möglicherweise unter bestimmten Umständen schwierig voneinander zu trennen sind.

Die Reaktion (c) kann in der Weise durchgeführt werden, daß man die Verbindungen der Formeln VII und VIII in einem inerten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, gegebenenfalls in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie Kupfer, miteinander umsetzt. Das Lithiumsalz der Formel VIII kann hergestellt werden durch Umsetzung eines Amids der Formel HNR^1COR^2 mit Butyllithium unter einer Inertgasatmosphäre, wie Stickstoff.

Die Cyclisierung der Verbindung der Formel IX kann unter Verwendung einer nicht-nukleophilen Base bewirkt werden, so kann beispielsweise die Cyclisierung eines ω -Halogenacylaminoderivats der Formel IX unter basischen Bedingungen in Gegenwart eines starken Protonenakzeptors, wie DBN (1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en) durchgeführt werden. Die Cyclisierung der Verbindung der Formel IX, worin W Cyclopropylcarbonyl bedeutet, führt zu Verbindungen der Formel I, worin R^1 und R^2 gemeinsam einen Lactamring mit 5 Ringatomen bilden.

Die Derivate der Formeln V und VI können nach üblichen Alkylierungs- oder Acylierungsverfahren aus den entsprechenden Aminen der Formel ArNH_2 abgeleitet werden. Das ω -Halogenacylaminoderivat der Formel IX erhält man

durch Umsetzung des Amins der Formel ArNH_2 mit einem geeigneten ω -Halogenacylhalogenid.

Bei den Aminen der Formel ArNH_2 handelt es sich entweder um bekannte Verbindungen (vgl. z.B. "J. Amer. Chem. Soc.", 76, 923 (1954), "Ang. Chem. Int.", 13, 206 (1974), "Z. Chem.", 10, 386 (1970), "Chemical Reviews", 61, 87 (1961), und "Chemische Berichte", 97, 396 (1964)), oder um solche, die durch Abwandlung bekannter Syntheseverfahren hergestellt werden können. Es sei darauf hingewiesen, daß im Falle der Pyrazolamine, die durch Umsetzung von 2-Chloracrylnitril mit monosubstituierten Hydrazinen hergestellt worden sind, die Umsetzung zur Bildung von 3- oder 5-Aminopyrazolen führen kann. Ein moderner Nachweis (vgl. G. Ege, "Synthesis" (1976), 52) zeigt, daß das wahrscheinlichste Reaktionsprodukt das 3-Aminopyrazol ist und deshalb geht die vorliegende Erfindung von dieser Vermutung aus. Der Nachweis für diese Struktur ist jedoch nicht eindeutig und wenn bei späteren Untersuchungen festgestellt werden sollte, daß tatsächlich das 5-Aminopyrazol gebildet wird, so sind natürlich die bei der obigen Reaktion erhaltenen Produkte entsprechend in 5-Stellung substituiert.

Gegenstand der Erfindung sind ferner die Zwischenprodukte der oben angegebenen Formeln VI und IX, jedoch mit der Maßgabe, daß Ar keine 1,2,4-Triazolylgruppe und R^2 keine Methyl- oder Phenylgruppe bedeuten, und mit der Maßgabe, daß Ar kein durch eine Pyridylgruppe substituiertes Pyrazolyl bedeutet. Diese Verbindungen sind neu und fallen ebenfalls in den Rahmen der vorliegenden Erfindung.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I für die prophylaktische und therapeutische Behandlung

von akuten Hypersensibilitätserkrankungen (Überempfindlichkeitserkrankungen), wie z.B. Asthma, und zur Milderung des Status asthmaticus verwendet werden können. Diese Verbindungen weisen eine geringe Toxizität auf.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen oder sie enthaltenden pharmazeutischen Mittel können auf verschiedenen Wegen verabreicht werden und zu diesem Zweck können sie in den verschiedensten Formen (Präparaten) vorliegen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen oder sie enthaltenden pharmazeutischen Mittel können auf oralem und reaktalem Wege, topisch, parenteral, z.B. durch Injektion und durch kontinuierliche oder diskontinuierliche intraarterielle Infusion, beispielsweise in Form von Tabletten, Pastillen, Sublingualtabletten, Sachets, Kachets, Elixieren, Suspensionen, Aerosolen, Salben, z.B. solchen, die 1 bis 10 Gew.-% der aktiven Verbindung (des Wirkstoffes) in einer geeigneten Unterlage enthalten, weichen und harten Gelatinekapseln, Suppositorien, Injektionslösungen und -suspensionen in physiologisch verträglichen Medien und in Form von steril verpackten Pulvern, die an einem Trägermaterial adsorbiert sind, zur Herstellung von Injektionslösungen, verabreicht werden. Für diesen Zweck können die pharmazeutischen Mittel zweckmäßig in einer Dosierungseinheitsform vorliegen, wobei vorzugsweise jede Dosierungseinheit 5 bis 500 mg (5,0 bis 50 mg im Falle der parenteralen Verabreichung, 5,0 bis 50 mg im Falle der Inhalation und 25 bis 500 mg im Falle der oralen oder reaktalen Verabreichung) mindestens einer Verbindung der Formel I enthält. Es können Dosen von 0,5 bis 300 mg pro kg pro Tag, vorzugsweise von 0,5 bis 20 mg pro kg an aktiver Komponente (Wirkstoff) verabreicht werden, die tatsächlich verabreichte Menge der Verbindung(en) der Formel I wird selbstverständlich aber von einem Arzt

unter Berücksichtigung aller relevanten Umstände einschließlich des Zustandes des zu behandelnden Patienten, der Wahl der verabreichten Verbindung und der Wahl des Verabreichungsweges festgelegt und deshalb ist die vorliegende Erfindung keineswegs auf den vorstehend angegebenen bevorzugten Dosierungsbereich beschränkt.

Unter dem hier verwendeten Ausdruck "Dosierungseinheitsform" ist eine physikalisch diskrete Einheit zu verstehen, die eine Einzelmengende der aktiven Komponente (des Wirkstoffes), im allgemeinen in Mischung mit einem pharmazeutischen Verdünnungsmittel dafür oder anderweitig in Kombination mit einem pharmazeutischen Träger, enthält, wobei die Menge der aktiven Komponente (des Wirkstoffes) so groß ist, daß normalerweise für eine einzige therapeutische Verabreichung eine oder mehrere Einheiten erforderlich sind oder daß im Falle von unterteilbaren Einheiten, wie z.B. portionierten Tabletten, mindestens ein Bruchteil, beispielsweise die Hälfte oder ein Viertel einer unterteilbaren Einheit für eine einzige therapeutische Verabreichung erforderlich ist.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel (Zubereitungen) bestehen normalerweise aus mindestens einer Verbindung der Formel I, gegebenenfalls gemischt mit einem Träger oder verdünnt durch einen Träger oder eingeschlossen oder eingekapselt durch einen verdaubaren Träger in Form einer Kapsel, eines Sachets, eines Kachets, eines Papiers oder eines anderen Behälters oder durch einen entfernbaren Behälter, wie z.B. eine Ampulle.

Bei dem Träger oder Verdünnungsmittel kann es sich um ein festes, halbfestes oder flüssiges Material handeln, das als Träger, Hilfsstoff oder Medium für die therapeutisch wirksame (aktive) Substanz dient.

Beispiele für geeignete Verdünnungsmittel oder Träger, die in den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mitteln verwendet werden können, sind Lactose, Dextrose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Propylenglykol, flüssiges Paraffin, weißes weiches Paraffin, Kaolin, abgerauchtes Siliciumdioxid, mikrokristalline Cellulose, Calciumsilicat, Siliciumdioxid, Polyvinylpyrrolidin, Ketostearylalkohol, Stärke, modifizierte Stärken, Akaziengummi, Calciumphosphat, Kakaobutter, äthoxylierte Ester, Theobromaöl, Arachisöl, Alginate, Tragant, Gelatine, B.P.-Sirup, Methylcellulose, Polyoxyäthylensorbitanmonolaurat, Äthyl-lactat, Methyl- und Propylhydroxybenzoat, Sorbitantri-oleat, Sorbitansesquioleat und Oleylalkohol, sowie Treibmittel, wie Trichlormonofluormethan, Dichlordifluormethan und Dichlortetrafluoräthan. Im Falle von Tabletten kann ein Gleitmittel eingearbeitet werden, um das Haften und Kleben der pulverförmigen Komponenten in den Formen und an den Prägestempeln der Tablettenherstellungsvorrichtung zu verhindern. Für diese Zwecke kann z.B. Aluminium-, Magnesium- oder Calciumstearat, Talk oder Mineralöl verwendet werden.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein.

B ispiel 1

(a) 1-Methyl-3-aminopyrazol

175 g (2 Mol) 2-Chloracrylnitril wurden langsam zu einer Lösung von 92 g (2 Mol) Methylhydrazin und 280 g (2 Mol) Kaliumcarbonat in 1000 ml Wasser, die auf 0°C abgekühlt worden war, unter Stickstoff zugegeben. Die Lösung wurde 1 1/2 Stunden lang bei 0 bis 5°C gehalten und dann 2 Stunden lang auf 40 bis 50°C erwärmt. Nach dem kontinuierlichen Extrahieren der Reaktionsmischung mit Äthylacetat und dem Eindampfen des getrockneten Extrakts erhielt man 146 g 1-Methyl-3-aminopyrazol, Kp. 62 bis 66°C/5 mm, in Form eines blaßgelben Öls.

Analyse für $C_4H_7N_3$:

ber.: C 49,5 H 7,3 N 43,3
gef.: 49,3 7,5 43,5 %.

(b) N-(1-Methylpyrazol-3-yl)-2-methylpropanamid

23,8 g (0,15 Mol) Isobuttersäureanhydrid und 11,7 g (0,12 Mol) 3-Amino-1-methylpyrazol wurden 2 Stunden lang in Benzol gemeinsam auf 78°C erhitzt. Das Lösungsmittel und das überschüssige Reagens wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand destillierte bei 124 bis 128°C/0,05 mm. Das Destillat (14,4 g) erstarrte beim Stehenlassen und eine aus Äther/Petroläther (Kp. 40 bis 60°C) abgetrennte Probe hatte die Form von Nadeln, F. 82 bis 83°C.

(c) N-Benzyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)-2-methylpropanamid

3 g (0,018 Mol) Pyrazol in 20 ml trockenem DMF wurden

während der Zugabe von 50%igem Natriumhydrid (1 g, 0,021 Mol) bei 0°C gehalten. Nach 1 weiteren Stunde bei 0°C wurden 3,5 g (0,0205 Mol) Benzylbromid zugegeben und die Mischung wurde 2 Stunden lang auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Es wurde Wasser zugegeben und das sich abscheidende Öl wurde in Äther isoliert. Nach dem Eindampfen des getrockneten Extrakts erhielt man einen Feststoff, der in Äther/Petroläther (Kp. 40 bis 60°C) in Form von weißen Nadeln kristallisierte (2,9 g), F. 81 bis 82°C.

Analyse für $C_{15}H_{19}N_3O$:

ber.:	C 70,1	H 7,45	N 16,35
gef.:	70,0	7,45	16,6 %

Beispiele 2 bis 35

Unter Anwendung ähnlicher Verfahren wie in Beispiel 1 wurden die nachfolgend angegebenen Pyrazole hergestellt:

N-Butyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)acetamid, Kp.
170°C/0,1 mm

N-Butyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)-2-methylpropanamid,
F. 43 bis 47°C

N-Butyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)cyclohexancarboxamid,
F. 82 bis 84°C

1-Äthoxycarbonyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)heptanamid,
F. 83 bis 84°C

N-Benzyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)benzamid, F. 129 bis
130°C

N-Decyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)benzamid, F. 65 bis
67°C

N-Butyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)benzamid, F. 63 bis
65°C

N-Methyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)-2-methylpropanamid,
F. 40 bis 42°C

N-Butyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)cyclobutylcarboxamid,
F. 69 bis 71°C

N-Hexyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)acetamid, Kp. 165 bis
170°C/0,1 mm

N-Methyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)adamantancarboxamid,
F. 112 bis 114°C

N-Butyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)crotonamid, F. 35 bis
38°C

N-Benzyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)-2-methylpropanamid,
F. 81 bis 82°C

2-Acetoxy-N-(1-methylpyrazol-3-yl)propanamid, Kp.
170°C/0,5 mm

N-Methyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)cyclohexancarbox-
amid, F. 66 bis 69°C

1-Carboxy-N-(1-methylpyrazol-3-yl)heptanamid, F. 132
bis 136°C

N-(o-Chlorbenzyl)-N-(1-methylpyrazol-3-yl)benzamid,
F. 148 bis 149°C

N-Methyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)heptanamid, F. 23
bis 25°C

N-Methyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)phenylacetamid, F.
49 bis 51°C

N-Hexyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)heptanamid, Kp.
160°C/0,2 mm

N-Hexyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)phenylacetamid, Kp.
190°C/0,5 mm

2-Acetoxy-N-butyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)propanamid,
F. 50 bis 52°C

1-Carboxy-N-(1-methylpyrazol-3-yl)propanamid, F. 168
bis 170°C

N-(1-Methylpyrazol-3-yl)-N-(2-propenyl)cyclohexan-
carboxamid, F. 82 bis 83°C

N-(1-Hexyl)-N-(1-methylpyrazol-3-yl)-2-methylpropan-
amid, F. 34 bis 35°C

N-(4-Bromphenyl)methyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)acet-
amid, F. 59 bis 60°C

N-Phenylmethyl-N-(1-phenylpyrazol-3-yl)cyclohexan-
carboxamid, F. 109 bis 110°C

N-(1-Butylpyrazol-3-yl)-N-(hexyl)cyclopropan-carbox-
amid, Kp. 150°C/0,13 mmHg

N-(1-Butyl)-N-(1-methylpyrazol-3-yl)cyclopentan-
carboxamid, F. zum Teil 62 bis 64° und zum Teil 68
bis 69°C

N-(1-Butylpyrazol-3-yl)-N-(methyl)cyclopropan-

carboxamid, Kp. 130°C/0,15 mmHg

N-(1-Methylpyrazol-3-yl)-N-(phenylmethyl)cyclopentan-
carboxamid, F. 88°C

N-Methyl-N-(1-phenylpyrazol-3-yl)acetamid, F. 67 bis
67,5°C

N-(1-Hexyl)-N-(1-phenylpyrazol-3-yl)cyclohexan-
carboxamid, F. 57 bis 58°C

N-(2-Methylprop-1-yl)-N-(1-methylpyrazol-3-yl)heptan-
amid, Kp. 123 bis 126°C.

Beispiel 36

N-Phenylmethyl-N-1,3,5-trimethylpyrazol-4-ylheptan-
amid

4,17 g 1,3,5-Trimethyl-4-pyrazolamin in 40 ccm Pyri-
din wurden mit 8,9 g Heptansäureanhydrid behandelt
und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde
Wasser zugegeben und der dabei erhaltene Feststoff
wurde gesammelt und aus Chloroform/Hexan umkristalli-
siert (6,4 g), F. 78 bis 79°C.

2,37 g 1,3,5-Trimethylpyrazol-4-yl-heptanamid wurden
in 40 ml trockenem DMF bei 0°C gelöst und es wurden
0,58 g Natriumhydrid (50%ige Dispersion) langsam zu-
gegeben. Nach 1 Stunde bei 0°C wurden 11,88 g Benzyl-
bromid zugegeben. Nach 1 weiteren Stunde wurde Wasser
zugegeben und das Produkt wurde in Äthylacetat iso-
liert. Nach dem Eindampfen des Extraktes erhielt man
ein Öl, Kp. 170°C(Luftbad)/0,15 mm.

Analyse für $C_{20}H_{29}N_3O$:

ber.: C 13,35 H 8,9 N 12,8

gef.: 13,55 9,1 12,7 %.

Beispiel 37

N-(n-Butyl)-N-(1,3,5-trimethylpyrazol-4-yl)cyclo-
hexan-carboxamid-----

4,17 g 4-Amino-1,3,5-trimethylpyrazol wurden 2 1/2 Stunden lang bei Raumtemperatur mit 5,37 g Cyclohexancarbonsäurechlorid in 40 ml Pyridin umgesetzt. Es wurde Wasser zugegeben, wobei ein Niederschlag von 4,7 g N-(1,3,5-Trimethylpyrazol-4-yl)cyclohexan-carboxamid, F. 182°C, auftrat.

2,5 g des Amids wurden in 50 ccm trockenem DMF suspendiert und es wurden langsam 0,61 g Natriumhydrid (50%ige Dispersion) zugegeben. Nach 1 Stunde wurde die Mischung in Eis gekühlt und es wurden 2,13 g Butyljodid zugegeben. Nach 3 Stunden wurde Wasser zugegeben und das Produkt wurde in Äthylacetat als Öl (2,7 g) isoliert, Kp. 135°C(Luftbad)/0,05 mm.

Analyse für $C_{17}H_{29}N_3O$:

ber.: C 70,1 H 10,0 N 14,4

gef.: 70,3 9,8 14,4 %.

Beispiel 38

N-(2-Chlorphenyl)methyl-N-(1,3,5-trimethylpyrazol-4-yl)cyclohexan-carboxamid, F. 121 bis 122°C, wurde wie in Beispiel 36 hergestellt.

Beispiel 39

N-(4-Chlorphenyl)methyl-N-(1,3,5-trimethylpyrazol-4-yl)heptanamid, Kp. 187 bis 191°C (Luftbad)/0,15 mm, wurde in entsprechender Weise hergestellt.

Beispiel 40

5-Amino-1-methyl-3-phenylpyrazol wurde gemäß "Gazz. Chim. Ital.", 98, 569 (1968), F. 128 bis 129°C, hergestellt.

Beispiel 41

N-(1-Hexyl)-N-(1-methyl-3-phenylpyrazol-5-yl)cyclopentan-carboxamid

3,75 g 5-Amino-1-methyl-3-phenylpyrazol in trockenem Pyridin wurden mit 3,14 g Cyclopentancarbonsäurechlorid behandelt und 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gehalten. Das Lösungsmittel wurde dann im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde in Äthylacetat gelöst. Die gewaschene und getrocknete Lösung wurde dann eingedampft, wobei 4,8 g Feststoff zurückblieben, F. 160°C.

2,0 g des Amids wurden wie in dem obigen Beispiel 37 angegeben mit Hexyljodid alkyliert. Das Produkt wurde in Form eines Feststoffes isoliert, F. 27 bis 37°C.

Beispiel 42

N-Methyl-N-(1-methyl-3-phenylpyrazol-5-yl)cyclo-

pentan-carboxamid, F. 65 bis 69°C, wurde wie in Beispiel 41 hergestellt.

Beispiel 43

N-(2-Butyl)-N-(1-methylpyrazol-3-yl)heptanamid

9,7 g 3-Amino-1-methylpyrazol in 100 ccm DMF und 10 ccm 2-Brombutan wurden mit Kaliumcarbonat behandelt und 5 Stunden lang auf 100°C erhitzt. Dann wurde Wasser zugegeben und das Produkt wurde in Äther isoliert (6,07 g), Kp. 80°C/0,25 mm.

1,53 g des Amins in 10 ccm trockenem Pyridin wurden mit 2,66 g Heptansäureanhydrid behandelt und 15 Minuten lang bei Raumtemperatur, dann 4 Stunden lang bei 50°C und 3 Stunden lang bei 120°C gerührt. Das Produkt wurde auf normalem Wege in Form eines Öls (1,5 g) isoliert, Kp. 138 bis 141°C(Luftbad)/0,1 mm.

Analyse für $C_{15}H_{27}N_3O$:

ber.:	C 67,9	H 10,3	N 15,8
gef.:	67,7	10,3	15,7 %.

Beispiel 44

N-Cyclohexyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)pentanamid, F. 97,5 bis 98°C, wurde wie in Beispiel 43 hergestellt.

Beispiel 45

N-(2-Butyl)-N-(1-methylpyrazol-3-yl)cyclohexan-

carboxamid, F. 98 bis 99°C, wurde in entsprechender Weise hergestellt.

Beispiel 46

N-Methyl-N-[3-phenyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl] heptan-
amid

(a) 1-Heptanoyl-3-phenyl-5-methylamino-1(H)-1,3,4-
triazol

8,7 g 3-Methylamino-5-phenyl-1(H)-1,2,4-triazol und 13,5 ml Heptansäureanhydrid in 150 ml Toluol wurden 4 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Das Toluol wurde abdestilliert und das dabei erhaltene Öl wurde in Äthanol/Wasser kristallisiert, wobei man 12,0 g der Titelverbindung erhielt.

Analyse für $C_{16}H_{22}N_4O$:

ber.: C 67,12 H 7,74 N 19,25
gef.: 67,05 7,72 19,25 %.

(b) N-Methyl-N-[3-phenyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl] -
heptanamid

5,0 g 1-Heptanoyl-3-phenyl-5-methylamino-1(H)-1,2,4-triazol und 10 ml Heptansäureanhydrid wurden 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung in 200 ml einer 10%igen Natriumcarbonatlösung gegossen und es wurden 100 ml Äthanol zugegeben. Nach 1-stündigem Rühren wurde diese Mischung mit 3 x 200 ml Diäthyläther extrahiert, der dann eingedampft wurde unter Bildung eines Öls. Das Öl wurde in 100 ml Methanol gelöst und es wurden 8,0 g Natriumhydroxid zugegeben und die Lösung wurde

2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Methanol wurde abdestilliert und das dabei erhaltene Öl wurde in Wasser gelöst, filtriert und das Filtrat wurde mit Essigsäure angesäuert, worauf sich ein weißer Feststoff abschied. Dieser wurde abfiltriert, gewaschen, getrocknet und aus Äthylacetat umkristallisiert, wobei man 3,4 g der Titelverbindung erhielt, F. 170°C.

Beispiel 47

N-Methyl-N-[3-phenyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl]cyclopropan-carboxamid

3,5 g 3-Methylamino-5-phenyl-1(H)-1,2,4-triazol und 10,5 g Cyclopropan-carbonsäurechlorid wurden zu 50 ml Toluol zugegeben und 4 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Dann wurden 5,3 g weiteres Cyclopropan-carbonsäurechlorid zugegeben und das Erhitzen wurde weitere 18 Stunden lang fortgesetzt. Die Lösung wurde zu einem Öl eingedampft, das in Petroläther (Kp. 60 bis 80°C) kristallisierte und beim Behandeln mit Aktivkohle 2,7 g eines weißen Feststoffes ergab. 1,6 g dieses Feststoffes wurden in 25 ml Methanol gelöst und es wurde 1,0 g Natriumhydroxid zugegeben und die Lösung wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde das Methanol abdestilliert. Der Rückstand wurde in 20 ml Wasser aufgenommen und mit Eisessig angesäuert, worauf sich 1,1 g eines weißen Feststoffes abschieden. Dieser wurde aus Äthylacetat/Petroläther (Kp. 60 bis 80°C) und dann aus Äthanol/Wasser umkristallisiert, wobei man 0,6 g der Titelverbindung, F. 169°C, erhielt.

Beispiel 48

N-(3-Phenyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl)butanamid

20 g 3-Amino-5-phenyl-1(H)-1,2,4-triazol wurden 2 Stunden lang gerührt und unter Rückfluß mit 100 ml Buttersäureanhydrid erhitzt. Das überschüssige Anhydrid wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Das dabei erhaltene Öl wurde mit Petroläther verrieben, wobei man einen Feststoff erhielt, der aus Äthanol umkristallisiert wurde und 21 g eines cremefarbenen Feststoffes ergab. Die Struktur wurde durch Spektraldaten, z. B. NMR-Spektren, bestätigt.

Beispiele 49 bis 50

Die nachfolgend angegebenen Verbindungen wurden auf entsprechende Weise hergestellt und charakterisiert:

N-(3-Phenyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl)acetamid (F. 201 bis 203°C)

Weißer kristalliner Feststoff (aus Petroläther (Kp. 40 bis 60°C)/Äthylacetat).

N-(3-Methyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl)butanamid (F. 252 bis 254°C)

Grauweißer kristalliner Feststoff.

Beispiel 51

N-(3-Phenyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl)butylamin

10 g N-(3-Phenyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl)butanamid in

200 ml frisch destilliertem THF (aus LiAlH_4) wurden zu einer gerührten Suspension von 3,5 g Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml frisch destilliertem THF unter einer Stickstoffatmosphäre zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden lang gerührt und zum Rückfluß erhitzt, dann abgekühlt und es wurde eine Lösung von 3,5 ml Wasser in 3,5 ml THF zugetropft, danach wurden 3,5 ml 2n NaOH und schließlich 7 ml Wasser zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Supercel-Polster filtriert und die Lösung wurde unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Äthylacetat/Äther kristallisiert, wobei man einen weißen kristallinen Feststoff, F. 168 bis 169°C, erhielt. Die NMR-Daten stimmten mit der erwarteten Struktur voll überein.

Beispiele 52 und 53

Die nachfolgend angegebenen Verbindungen wurden auf entsprechende Weise hergestellt und charakterisiert:

N-(3-Phenyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl)äthylamin
(F. 191 bis 193°C). Gelber Feststoff.

N-(3-Methyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl)butylamin
(F. 160 bis 161°C). Weißer Feststoff (aus Wasser).

Beispiel 54

N-Butyl-N-[3-phenyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl]butanamid
0,5 g 3-Butylamino-5-phenyl-1(H)-1,2,4-triazol und 5 ml Butanoylchlorid wurden unter Rückfluß und unter Stickstoff 18 Stunden lang erhitzt. Das flüchtige

Material wurde dann abdestilliert und das dabei erhaltene Öl wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur mit 1,0 g Natriumhydroxid in 10 ml Methanol gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand wurde in Wasser gelöst, filtriert und das Filtrat wurde mit Eisessig angesäuert, wobei ein weißer Feststoff erhalten wurde. Der Feststoff wurde unter Behandlung mit Aktivkohle aus Äthanol/Wasser umkristallisiert und man erhielt 0,34 g der Titelverbindung, F. 113,5 bis 114°C.

Beispiele 55 und 56

Auf entsprechende Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

N-Äthyl- α -methyl-N-[3-phenyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl]propanamid

F. 120 bis 121°C.

N-Butyl-N-[3-phenyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl]benzolacetamid

F. 120 bis 122°C.

Beispiel 57

N-Benzyl-N-[3-methyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl]heptanamid

(a) 3-Benzylamino-5-methyl-1(H)-1,2,4-triazol

1,0 g 3-Amino-5-methyl-1(H)-1,2,4-triazol und 10 ml Benzaldehyd wurden in 50 ml Äthanol gelöst und die Lösung wurde 1/2 Stunde lang unter Rückfluß erhitzt.

Dann wurden 2,0 g Natriumborhydrid und 50 ml Äthanol zugegeben und das Erhitzen wurde weiter 1/2 Stunde lang fortgesetzt. Die Suspension wurde in 300 ml Wasser gegossen, mit 3 x 100 ml Äthylacetat wurde das organische Material daraus extrahiert. Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels wurde ein Öl erhalten und dieses ergab beim Verreiben mit Diäthyläther 1,3 g der Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffes, F. 173°C.

(b) 1,9 g 3-Benzylamino-5-methyl-1(H)-1,2,4-triazol wurden nach dem in Beispiel 52 beschriebenen Verfahren mit 10 ml Heptanoylchlorid acyliert, wobei man die Titelverbindung in Form eines farblosen Öls erhielt. Die Massenspektrendaten bestätigten die Struktur des Produkts.

Beispiel 58

N-[4-Butyl-3-methyl-4(H)-1,2,4-triazol-5-yl]- α -methylpropanamid

(a) 1-Amino-3-butylguanidinhydrojodid

46,6 g S-Methylisothiosemicarbazidhydrojodid und 48 ml 1-Aminobutan und 100 ml Wasser wurden 1 Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Die dabei erhaltene Lösung wurde zu einem Öl eingedampft, das in Amylalkohol/Petroläther (Kp. 80 bis 100°C) kristallisierte unter Bildung der Titelverbindung (a).

(b) 3-Amino-4-butyl-5-methyl-4(H)-1,2,4-triazol

10,3 g 1-Amino-3-butylguanidinhydrojodid und 20 ml Essigsäure wurden 48 Stunden lang unter Rückfluß

erhitzt und dann eingedampft, wobei man ein viskoses Öl erhielt. Dieses Öl wurde mit wässrigem Natriumcarbonat behandelt und die dabei erhaltene Lösung wurde zur Trockne eingedampft. Dieser Feststoff wurde mit Äthylacetat extrahiert und die lösliche Fraktion wurde erneut zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde zuerst mit Toluol und danach mit Chloroform extrahiert. Nach dem Eindampfen der Chloroformfraktion und der anschließenden Kristallisation in Äthylacetat/-Äthanol erhielt man 1,4 g der Titelverbindung (b), F. 200°C.

(c) N-[4-Butyl-3-methyl-4(H)-1,2,4-triazol]-α-methylpropanamid

1,3 g 3-Amino-4-butyl-5-methyl-4(H)-1,2,4-triazol und 20 ml Isobuttersäureanhydrid wurden 18 Stunden lang in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß gemeinsam erhitzt und dann zur Trockne eingedampft, wobei man die Titelverbindung in Form eines Öls erhielt. Das NMR-Spektrum stimmte mit der angenommenen Struktur überein.

Beispiel 59

N-n-Butyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)-2-methylpropanamid

3,3 g (0,033 Mol) 2-Methyl-5-aminotetrazol wurden 4 Stunden lang in 40 ml Benzol mit 3,7 g Isobutyrylchlorid unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen und Rühren bei 0 bis 5°C über Nacht wurde der dabei erhaltene weiße kristalline Feststoff abfiltriert, mit etwas kaltem Benzol gewaschen und getrocknet, wobei

man 4,2 g der acylierten Verbindung erhielt, F. 120 bis 121°C.

0,025 Mol dieser acylierten Verbindung wurden in 15 ml trockenem Dimethylformamid gelöst und unter Rühren und Kühlen zu einer Suspension von 1,2 g (0,025 Mol) Natriumhydrid (50%ige Öldispersion) in 10 ml trockenem Dimethylformamid zugetropft. Nachdem die Gasentwicklung aufgehört hatte, wurde die dabei erhaltene klare Lösung tropfenweise mit 5 g (d. h. etwa einem 10%igen Überschuß) n-Butyljodid behandelt. Nach 3 Stunden bei Raumtemperatur wurde die Mischung auf 100 ml Eiswasser gegossen und die dabei erhaltene neutrale Mischung wurde mit 3 x 30 ml Diäthyläther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde bis zur Gewichtskonstanz bei 40°C/0,2 mm getrocknet, wobei man 4,8 g der gewünschten Verbindung in Form einer farblosen Flüssigkeit erhielt.

Analyse für $C_{10}H_{19}N_5O$:

ber.: C 53,3 H 8,50 N 31,0

gef.: 53,2 8,26 30,8 %.

Beispiel 60

N-Benzyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)-2-methylpropanamid

Das Verfahren des Beispiels 59 wurde wiederholt, wobei diesmal jedoch anstelle von n-Butyljodid Benzylbromid verwendet wurde. Nach dem Trocknen bis zur Gewichtskonstanz bei 70°C/0,5 mm erhielt man als Produkt ein blaßgelbes Öl, das nach längerem Stehenlassen vollständig kristallin wurde und einen Schmelzpunkt von 65°C hatte.

Analyse für $C_{13}H_{17}N_5O$:

ber.: C 60,2 H 6,61 N 27,0
gef.: 60,0 6,41 26,7 %.

Beispiel 61

N-Hexyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)-2-methylpropanamid

Das Verfahren des Beispiels 59 wurde wiederholt, wobei diesmal 1-Jodhexan verwendet wurde. Das Produkt wurde schließlich in einer Kugelrohr-Apparatur destilliert, wobei man ein blaßgelbes Öl erhielt, Kp. $120^{\circ}C/0,1$ mm.

Analyse für $C_{12}H_{23}N_5O$:

ber.: C 56,9 H 9,15 N 27,6
gef.: 56,8 9,39 27,8 %.

Beispiel 62

N-n-Butyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)cyclopentan-
carboxamid

9,9 g (0,1 Mol) 2-Methyl-5-aminotetrazol wurden in 100 ml warmem Benzol gelöst und zu der heißen Lösung wurden 13,2 g (0,1 Mol) Cyclopentancarbonsäurechlorid zugetropft. Nach 1-stündigem schwachem Sieden unter Rückfluß war die Reaktion beendet und das Produkt wurde wie in Beispiel 59 aufgearbeitet, wobei 17,9 g der acylierten Verbindung, F. $150^{\circ}C$, erhalten wurden, die ihrerseits wie in Beispiel 59 acyliert wurde unter Bildung der gewünschten Verbindung nach dem Trocknen bis zur Gewichtskonstanz in Form einer blaßgelben Flüssigkeit.

Analyse für $C_{12}H_{21}N_5O$:

ber.: C 57,3 H 8,42 N 27,8

gef.: 57,6 8,65 27,6 %.

Beispiel 63

N-Benzyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)cyclopentan-
carboxamid

Das Verfahren des Beispiels 62 wurde wiederholt, wobei diesmal in der letzten Stufe Benzylbromid verwendet wurde; die Umsetzung wurde 6 Stunden lang durchgeführt. Die gewünschte Verbindung, die zunächst in Form eines blaßgelben Öls erhalten wurde, kristallisierte plötzlich aus und wurde aus Äthylacetat/Petroläther (Kp. 40 bis 60°C) (Volumenverhältnis 1:3) umkristallisiert, F. 54°C.

Analyse für $C_{15}H_{19}N_5O$:

ber.: C 63,1 H 6,71 N 24,6

gef.: 63,1 6,59 24,7 %.

Beispiel 64

N-Hexyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)cyclopentancarbox-
amid

Das Verfahren des Beispiels 62 wurde wiederholt, wobei diesmal 1-Jodhexan verwendet wurde und die Umsetzung 24 Stunden lang durchgeführt wurde. Das Endprodukt wurde in Form einer blaßgelben Flüssigkeit erhalten, die bis zur Gewichtskonstanz bei 25°C/0,1 mm getrocknet wurde.

Analyse für $C_{14}H_{25}N_5O$:

ber.: C 60,2 H 9,02 N 25,1
gef.: 60,4 9,33 24,8 %.

Beispiel 65

N-Benzyl-N-(2-benzyltetrazol-5-yl)-2-methylpropanamid
8,75 g (0,05 Mol) 2-Benzyl-5-aminotetrazol wurden 2 Stunden lang in 100 ml Benzol mit 5,5 g Isobutyrylchlorid unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Aufarbeiten wie in Beispiel 59 erhielt man 9,3 g der acylierten Verbindung, F. 151 bis 152°C. Diese acylierte Verbindung wurde wie in Beispiel 60 umgesetzt und aufgearbeitet, wobei man die gewünschte Verbindung erhielt, zuerst in Form eines blaßgelben Öls, das langsam kristallisierte und aus Äthylacetat/Petroläther (Kp. 40 bis 60°C) (Volumenverhältnis 1:4) umkristallisiert wurde, F. 68°C.

Beispiel 66

N-n-Butyl-N-(2-benzyltetrazol-5-yl)-2-methylpropanamid

Das Verfahren des Beispiels 65 wurde wiederholt, wobei diesmal jedoch n-Butyljodid anstelle von Benzylbromid verwendet wurde. Das Endprodukt wurde bis zur Gewichtskonstanz bei 25°C/0,1 mm getrocknet.

Analyse für $C_{16}H_{23}N_5O$:

ber.: C 63,7 H 7,69 N 23,2
gef.: 63,9 8,10 23,2 %.

Beispiele 67 bis 74

Auf entsprechende Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

N-Methyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)benzamid

Kp. 135 bis 140°C/0,1 mm (Kugelrohr).

Analyse für $C_{10}H_{11}N_5O$:

ber.: C 55,3 H 5,11 N 32,2

gef.: 55,1 4,91 32,0 %.

N-n-Butyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)cyclopropan-carboxamid

Kp. 124°C/0,2 mm.

Analyse für $C_{10}H_{17}N_5O$:

ber.: C 53,8 H 7,68 N 31,4

gef.: 53,7 7,47 31,3 %.

N-Methyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)acetamid

Kp. 75°C/0,07 mm, nach dem Stehenlassen erhielt man Kristalle, F. 35°C ca.

Analyse für $C_5H_9N_5O$:

ber.: C 38,7 H 5,85 N 45,1

gef.: 38,6 5,76 45,4 %.

N-Allyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)acetamid

Kp. 85°C/0,15 mm.

Analyse für $C_7H_{11}N_5O$:

ber.: C 46,4 H 6,12 N 38,7

gef.: 46,1 6,30 38,8 %.

N-(4-Brombenzyl)-N-(2-methyltetrazol-5-yl)acetamid

Kp. 160°C/0,15 mm (Kugelrohr).

Analyse für $C_{11}H_{12}BrN_5O$:

ber.: C 42,6 H 3,90 N 22,6 Br 25,8
gef.: 42,6 4,16 22,5 25,8 %.

N-Methyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)heptanamid

Kp. 118°C/0,05 mm.

Analyse für $C_{10}H_{19}N_5O$:

ber.: C 53,3 H 8,50 N 31,1
gef.: 53,8 8,56 30,4 %.

N-Allyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)heptanamid

Kp. 126°C/0,05 mm.

N-Allyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)phenyl-acetamid

Kp. 140°C/0,1 mm (Kugelrohr).

Analyse für $C_{13}H_{15}N_5O$:

ber.: C 60,7 H 5,88 N 27,2
gef.: 60,8 5,97 27,0 %.

Beispiele 75 bis 77

N-[1,4-Diphenyl-1(H)-1,2,3-triazol-5-yl]-N-propyl-
acetamid

N-[1,4-Diphenyl-1(H)-1,2,3-triazol-5-yl] acetamid wurde in Gegenwart von Natriumhydrid in Dimethylformamid mit 1-Jodpropan alkyliert unter Bildung der Titelverbindung. In entsprechender Weise wurden hergestellt:

N-[1,4-Diphenyl-1(H)-1,2,3-triazol-5-yl]-N-methyl-

cyclopropan-carboxamid

und

N-[1,4-Diphenyl-1(H)-1,2,3-triazol-5-yl]-N-benzyl-

heptanamid.

Beispiele 78 bis 80

N-Butyl-N-[2-phenyl-2(H)-1,2,3-triazol-4-yl]-2-methylpropionamid

4-Amino-2-phenyl-2(H)-1,2,3-triazol wurde mit Isobuttersäure acyliert und das dabei erhaltene Amid wurde wie in den oben angegebenen Beispielen alkyliert unter Bildung der Titelverbindung. In entsprechender Weise wurden hergestellt:

N-Butyl-N-[1-methyl-1(H)-1,2,3-triazol-5-yl]cyclopentan-carboxamid aus dem entsprechenden Amin (5-Amino-1-methyl-1(H)-1,2,3-triazol) und

N-Butyl-N-[5-methyl-1-phenyl-1(H)-1,2,3-triazol-4-yl]acetamid aus dem entsprechenden Amin (4-Amino-5-methyl-1-phenyl-1(H)-1,2,3-triazol).

Beispiele 81 bis 83

Auf ähnliche Weise wie in Beispiel 54 wurden die nachfolgend angegebenen Verbindungen hergestellt:

N-Butyl-N-(3-methyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl)-2-methylpropionamid (F. 92,5 bis 94°C)

N-Butyl-N-(3-methyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl)cyclohexan-carboxamid (F. 110,5 bis 112°C)

N-Butyl-N-(3-phenyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl)-2-methylpropanamid, (Harz), die Struktur wurde durch das NMR-Spektrum bestätigt (M/e 286).

Beispiele 84 bis 86

Auf entsprechende Weise wurden nach dem in Beispiel 57

angegebenen Verfahren die folgenden Verbindungen hergestellt:

N-(4-Chlorbenzyl)-N-[3-methyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl]acetamid (F. 124°C)

N-(4-Chlorbenzyl)-N-[3-methyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl]benzamid (M/e 326/8)

N-(4-Chlorbenzyl)-N-[3-methyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl]cyclohexan-carboxamid (F. 143°C).

Beispiele 87 bis 88

Nach dem in Beispiel 46 angegebenen Verfahren wurde hergestellt:

N-Methyl-N-[3-phenyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl]benzamid (F. 147°C).

Unter Anwendung des in Beispiel 54 beschriebenen Verfahrens, jedoch unter Verwendung von Acetylbromid, wurde hergestellt:

N-Methyl-N-[3-phenyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl]acetamid (F. 196°C).

Beispiel 89

N-Butyl-N-(1-methyl-4-chlorpyrazol-3-yl)cyclohexan-carboxamid

1,3 g (0,0049 Mol) N-Butyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)-cyclohexan-carboxamid in 15 ccm trockenem Benzol wurden auf 0°C gekühlt, während langsam 0,67 g (0,0049 Mol) Sulfurylchlorid zugegeben wurden. Das Kühlbad

wurde dann weggenommen und die Lösung wurde 12 Stunden lang bei Raumtemperatur gehalten. Das Lösungsmittel wurde anschließend abgedampft und der Rückstand kristallisierte in Äther/Petroläther (Kp. 40 bis 60°C) in Form von weißen Prismen (1,0 g), F. 110 bis 112°C.

Beispiel 90

N-Hexyl-N-(1-methyl-4-chlorpyrazol-3-yl)acetamid

Kp. 130°C (Luftbad)/1 mm, F. < Raumtemperatur; diese Verbindung wurde auf ähnliche Weise hergestellt.

Beispiele 91 und 92

N-Methyl-N-(1-methyl-5-phenyl-1,2,4-triazol-3-yl)-heptanamid und N-Methyl-N-(1-methyl-3-phenyl-1,2,4-triazol-5-yl)heptanamid

8,6 g N-Methyl-N-(3-phenyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl)-heptanamid wurden zu einer gerührten Lösung von 0,69 g Natrium in 100 ml Äthanol zugegeben. Dann wurden 2,5 ml Jodmethan zugegeben und die Mischung wurde 18 Stunden lang gerührt. Die Mischung wurde dann zur Trockne eingedampft und zwischen Wasser und Äther verteilt. Die Ätherfraktion wurde getrocknet und eingedampft, wobei man ein Gemisch aus N-Methyl-N-(1-methyl-5-phenyl-1,2,4-triazol-3-yl)heptanamid und N-Methyl-N-(1-methyl-3-phenyl-1,2,4-triazol-5-yl)-heptanamid erhielt, das durch Destillation, Kristallisation und präparative Dünnschichtchromatographie in seine zwei Komponenten aufgetrennt wurde. Die beiden Komponenten wurden durch NMR-Spektrum voneinander

unterschieden und identifiziert. Das N-Methyl-N-(1-methyl-5-phenyl-1,2,4-triazol-3-yl)heptanamid war bei Raumtemperatur flüssig und hatte einen Wert $n_D^{22} = 1,5420$, das N-Methyl-N-(1-methyl-3-phenyl-1,2,4-triazol-5-yl)heptanamid war kristallin und hatte einen Schmelzpunkt von 75 bis 77°C.

Beispiele 93 bis 98

Die Amide der Beispiele 5, 17 und 24 wurden in Gegenwart von Natriumhydrid unter Anwendung des Verfahrens, wie es allgemein in Beispiel 1 angegeben worden ist, mit Methyljodid oder n-Butylbromid alkyliert unter Bildung der folgenden alkylierten Produkte:

1-Äthoxycarbonyl-N-methyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)-heptanamid,

1-Carboxy-N-methyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)heptanamid

1-Carboxy-N-methyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)propanamid

1-Äthoxycarbonyl-N-n-butyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)-heptanamid

1-Carboxy-N-n-butyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)heptanamid

1-Carboxy-N-n-butyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)propanamid.

Beispiel 99

Auf entsprechende Weise wurde das Amid des Beispiels 58 mit n-Butylbromid butyliert unter Bildung von N-n-Butyl-N-[4-butyl-3-methyl-4(H)-1,2,4-triazol]- α -

methylpropanamid.

Die folgenden Beispiele 100 bis 106 erläutern pharmazeutische Zubereitungen (Mittel), welche die aktive Verbindung (Wirkstoff) N-(n-Butyl)-N-(1,3,5-trimethylpyrazol-4-yl)cyclohexan-carboxamid enthalten.

Beispiel 100

Unter Verwendung der folgenden Komponenten wurden weiche Gelatinekapseln hergestellt:

	Menge (mg/Kapsel)
Aktive Verbindung (Wirkstoff)	20
Propylgallat	0,03
Fraktioniertes Kokosnußöl B.P.C.	70

Die obigen Komponenten wurden miteinander gemischt und in weiche Gelatinekapseln gefüllt, deren Hauptschalenkomponenten Gelatine und Glycerin waren.

Beispiel 101

Unter Verwendung der folgenden Komponenten wurden harte Gelatinekapseln hergestellt:

	Menge (mg/Kapsel)
Aktive Verbindung (Wirkstoff)	25
Siliciumdioxid (abgeraucht)	25
Lactose	50
Butyliertes Hydroxyanisol B.P.	0,02

Das butylierte Hydroxyanisol wurde in dem aktiven Bestandteil (Wirkstoff) gelöst und die dabei erhaltene Lösung wurde an dem Siliciumdioxid (abgeraucht) adsorbiert. Dann wurde die Lactose zugegeben und das Ganze wurde gemischt. Schließlich wurde die Mischung in harte Gelatine kapseln gefüllt.

Beispiel 102

Unter Verwendung der folgenden Komponenten wurde eine Salbe hergestellt:

Aktive Verbindung (Wirkstoff)	2 Gew.%
Butyliertes Hydroxyanisol B.P.	0,04 Gew.%
Weißes weiches Paraffin	ad 100 %

Das Hydroxyanisol wurde in dem geschmolzenen Paraffin gelöst, dann wurde die aktive Verbindung (der Wirkstoff) zugegeben und die Mischung wurde abkühlen gelassen.

Beispiel 103

Es wurde eine topische Creme hergestellt, die 1 % der aktiven Verbindung (des Wirkstoffes) enthielt:

	<u>Menge (g)</u>
Aktive Verbindung (Wirkstoff)	1
Cetomacrogol 1000	3
Cetostearylalkohol	10
flüssiges Paraffin	7
butyliertes Hydroxyanisol B.P.	0,04
destilliertes Wasser	ad 100,0

Die aktive Verbindung (der Wirkstoff) wurde mit dem Hydroxylanisol gemischt und in dem flüssigen Paraffin suspendiert. Der Cetostearylalkohol wurde zugegeben und die Mischung wurde unter Rühren auf 70°C erhitzt. Dann wurde das Cetomacrogol 1000 in 60 g Wasser, das auf 70°C erhitzt worden war, gelöst. Der Cetostearylalkohol und die Mischung aus dem flüssigen Paraffin und der aktiven Verbindung (dem Wirkstoff) wurden unter Rühren in die wässrige Cetomacrogol 1000-Lösung gegossen und das Rühren wurde fortgesetzt, bis die Creme kalt war. Die Creme wurde dann mit Wasser auf das gewünschte Gewicht gebracht und durch eine Kolloidmühle aus rostfreiem Stahl passiert, deren Spaltbreite auf 0,381 mm (15 mils) eingestellt worden war.

Beispiel 104

Es wurden Suppositorien hergestellt, die 30 mg und 60 mg der aktiven Verbindung (des Wirkstoffes) enthielten:

Aktive Verbindung	3 g
Henkelbase	97 g

Die aktive Verbindung (der Wirkstoff) wurde mit der Henkelbase gemischt, die vorher unter Anwendung einer möglichst geringen Wärmemenge geschmolzen worden war. Die Mischung wurde dann in Suppositorienformen mit einer nominellen Kapazität von 1 g oder 2 g, je nach Wunsch, gegossen unter Bildung von Suppositorien, die jeweils 25 mg oder 50 mg der aktiven Verbindung (des Wirkstoffes) enthielten.

Beispiel 105

Es wurde ein Aerosol hergestellt, das die folgenden Komponenten enthielt:

	<u>Menge pro ml</u>
aktive Verbindung (Wirkstoff)	10,00 mg
Propylenglykol	10,00 mg
Dichlortetrafluoräthan (Propellant 114)	500 mg
Dichlordifluormethan (Propellant 12)	900 mg

Die aktive Verbindung (der Wirkstoff) wurde mit dem Propylenglykol gemischt und die Mischung wurde dem Propellant 114 zugesetzt, auf -15 bis -20°C abgekühlt und in eine Füllereinrichtung überführt. Gleichzeitig wurde eine Mischung aus dem Propellant 114 und dem Propellant 12, die vorher auf -15 bis -20°C abgekühlt worden war, in eine zweite Füllereinrichtung eingeführt. Eine dosierte Menge des Treibmittels aus der zweiten Füllereinrichtung wurde in einen Behälter aus rostfreiem Stahl eingeführt, danach wurde die erforderliche Materialmenge aus der ersten Füllereinrichtung eingeführt. Dann wurden Ventileinheiten eingesetzt und der Behälter wurde verschlossen. Diese Ventileinheiten waren mit einer Dosiereinrichtung ausgestattet, so daß etwa 0,15 mg der aktiven Verbindung (des Wirkstoffes) bei einer einzigen Betätigung des Ventils freigesetzt (abgegeben) werden konnten.

Beispiel 106

Unter Verwendung der folgenden Komponenten wurden

Tabletten hergestellt:

aktive Verbindung (Wirkstoff)	15,00 mg
microcrystalline Cellulose	240,00 mg
Natriumcarboxymethylstärke	20,00 mg
Magnesiumstearat	2,5 mg
butyliertes Hydroxyanisol B.P.	0,002 mg

Das Hydroxyanisol wurde in der aktiven Verbindung (dem Wirkstoff) gelöst und die Lösung wurde an der microcrystallinen Cellulose adsorbiert. Sie wurde mit der Natriumcarboxymethylstärke gemischt und das Magnesiumstearat wurde dann eingemischt. Schließlich wurde die Mischung zu Tabletten verpreßt.

Patentansprüche:

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung einer Heteroarylverbindung der allgemeinen Formel



worin bedeuten:

Ar eine gegebenenfalls substituierte 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die als einzige Heteroatome 2 bis 4 Stickstoffatome enthält, wobei die Acylaminogruppe $-\text{NR}^1\text{COR}^2$ an ein Kohlenstoffatom des Heteroarylringes gebunden ist,

R^1 C_{1-10} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl, C_{3-6} -Alkinyl, C_{2-6} -Alkoxyalkyl, C_{2-6} -Carboxyalkyl, C_{1-6} -Halogenalkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{1-6} -alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{2-6} -alkenyl und

R^2 C_{1-8} -Alkyl, C_{1-6} -Halogenalkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{3-10} -Cycloalkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{2-6} -alkenyl, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- C_{1-6} -alkyl, C_{2-8} -Carboxyalkyl oder C_{3-6} -Acyloxyalkyl

oder R^1 und R^2 gemeinsam einen Lactamring mit 5 bis 7 Ringatomen,

mit der Maßgabe, daß dann,

a) wenn Ar eine 5-Pyrazolylgruppe bedeutet, die 1-Stellung der Pyrazolylgruppe nicht durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann, wenn R^1 und R^2 beide Methyl bedeuten, und

- b) Ar nicht durch eine Heteroaryl-, Alkylamino- oder C₂-Alkenylgruppe substituiertes 1,2,4-Triazolyl bedeuten kann,

dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) ein Alkylderivat der allgemeinen Formel acyliert



worin Ar und R¹ die oben angegebenen Bedeutungen haben,

- b) ein Acylderivat der allgemeinen Formel alkyliert



worin Ar und R² die oben angegebenen Bedeutungen haben,

- c) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin Y eine austretende (abspaltbare) Gruppe bedeutet und Ar die oben angegebenen Bedeutungen hat, mit einem Salz der allgemeinen Formel umgesetzt



worin M ein Metall der Gruppe IA oder IIA des Periodischen Systems der Elemente, insbesondere Natrium oder Lithium, bedeutet und R¹ und R² die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder

- d) eine Verbindung der allgemeinen Formel cyclisiert

(IX)

ArNHW

worin Ar die oben angegebenen Bedeutungen hat und $W -CO(CH_2)_n Q$, $-(CH_2)_n COQ'$ oder Cyclopropylcarbonyl bedeutet, wobei n eine ganze Zahl von 3 bis 5, Q eine austretende (abspaltbare) Gruppe und Q' eine Gruppe, welche die benachbarte Carbonylgruppe für einen nukleophilen Angriff aktiviert, oder OR^8 darstellen, worin R^8 Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl bedeutet, unter Bildung einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel I, worin R^1 und R^2 einen Lactamring mit 5 bis 7 Ringatomen bedeuten.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der in Anspruch 1 angegebenen allgemeinen Formel I herstellt, worin Ar eine gegebenenfalls substituierte 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die als einzige Heteroatome 2 bis 4 Stickstoffatome enthält, wobei die Acylaminogruppe $-NR^1COR^2$ an ein Kohlenstoffatom des Heteroarylringes gebunden ist, R^1 C_{1-10} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl, C_{3-6} -Alkinyl, C_{2-6} -Alkoxyalkyl, C_{2-6} -Carboxyalkyl, C_{1-6} -Halogenalkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{1-6} -alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{2-6} -alkenyl und R^2 C_{1-8} -Alkyl, C_{1-6} -Halogenalkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{3-10} -Cycloalkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{1-6} -alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{2-6} -alkenyl oder R^1 und R^2 gemeinsam einen Lactamring mit 5 bis 7 Ringatomen bedeuten, mit der Maßgabe, daß dann,

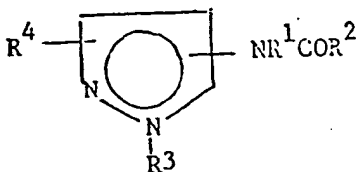
a) wenn Ar eine 5-Pyrazolylgruppe bedeutet, die 1-Stellung der Pyrazolylgruppe nicht durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann, wenn R^1 und R^2 beide Methyl darstellen, und

b) Ar nicht durch eine Heteroaryl-, Alkylamino- oder C_2 -Alkenylgruppe substituiertes 1,2,4-Triazolyl bedeuten kann.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Heteroarylgruppe unsubstituiert ist oder durch einen oder zwei Vertreter aus der Gruppe C_{1-4} -Alkyl, Benzyl, Phenyl und Halogen substituiert ist, R^1 C_{1-10} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Benzyl und R^2 C_{1-8} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{3-10} -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{4-8} -alkyl, C_{2-8} -Carboxyalkyl oder C_{3-6} -Acyloxyalkyl bedeuten.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel herstellt

(II)

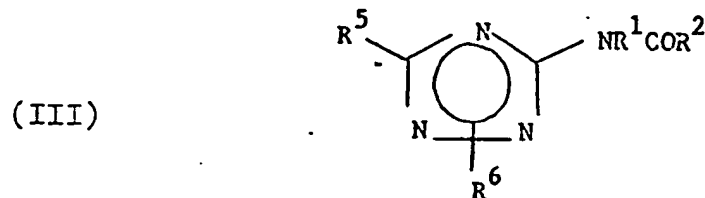


worin R^3 C_{1-4} -Alkyl oder Phenyl und R^4 Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, Phenyl oder Halogen bedeuten, und R^1 und R^2 die in den Ansprüchen 1-3 angegebenen Bedeutungen haben.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Acylaminogruppe $-NR^1COR^2$ an die 3- oder 5-Stellung des Pyrazolkern bzw. -ringes gebunden ist.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß R^3 C_{1-4} -Alkyl, R^4 Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl oder Phenyl und $-NR^1COR^2$ einen 5-Substituenten bedeuten, in dem R^1 C_{3-6} -Alkyl, Allyl oder Benzyl und R^2 C_{3-6} -Alkyl, Allyl, Benzyl oder C_{3-5} -Cycloalkyl darstellen.

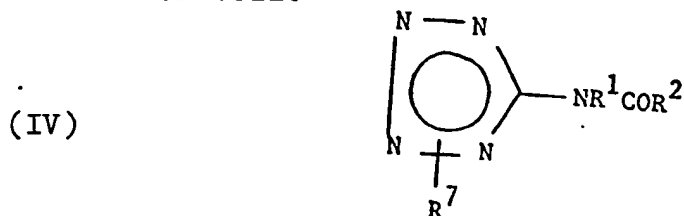
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel herstellt



worin R^5 einen ggf. vorhandenen Substituenten aus der Gruppe C_{1-4} -Alkyl und Phenyl und R^6 einen Substituenten an einem der Stickstoffatome, der aus der Gruppe Wasserstoff und C_{1-4} -Alkyl ausgewählt wird, bedeuten und worin R^1 und R^2 die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Triazol der Formel III herstellt, worin R^1 C_{1-4} -Alkyl oder gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Benzyl und R^2 C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, Phenyl oder Benzyl bedeuten.

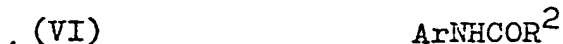
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel herstellt



worin R^7 einen ggf. vorhandenen Substituenten bedeutet, der aus der Gruppe C_{1-4} -Alkyl und Benzyl ausgewählt wird, und R^1 und R^2 die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel IV herstellt, worin R^7 C_{1-4} -Alkyl, das an die 2-Stellung des Tetrazolkerns bzw. -ringes gebunden ist, R^1 C_{3-6} -Alkyl und R^2 C_{3-6} -Cycloalkyl oder C_{3-6} -Alkyl bedeuten.

11. Verbindung, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



worin Ar und R^2 die in den Ansprüchen 1 bis 10 angegebenen Bedeutungen haben, jedoch mit der Maßgabe, daß Ar nicht 1,2,4-Triazolyl sein kann, wenn R^2 Methyl oder Phenyl darstellt, und daß Ar nicht eine durch Pyridyl substituierte Pyrazolylgruppe bedeuten kann.

12. Heteroarylverbindung, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



worin bedeuten:

Ar eine gegebenenfalls substituierte 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die als einzige Heteroatome 2 bis 4 Stickstoffatome enthält, wobei die Acylaminogruppe $-\text{NR}^1\text{COR}^2$ an ein Kohlenstoffatom des Heteroarylrings gebunden ist,

R^1 C_{1-10} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl, C_{3-6} -Alkinyl, C_{2-6} -Alkoxyalkyl, C_{2-6} -Carboxyalkyl, C_{1-6} -Halogenalkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{1-6} -alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{2-6} -alkenyl und

R^2 C_{1-8} -Alkyl, C_{1-6} -Halogenalkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{3-10} -Cycloalkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{2-6} -alkenyl, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- C_{1-6} -alkyl, C_{2-8} -Carboxyalkyl oder C_{3-6} -Acyloxyalkyl,

oder R^1 und R^2 gemeinsam einen Lactamring mit 5 bis 7 Ringatomen,

mit der Maßgabe, daß dann,

a) wenn Ar eine 5-Pyrazolylgruppe darstellt, die 1-Stellung der Pyrazolylgruppe nicht durch eine Phenylgruppe substitu-

iert sein kann, wenn R^1 und R^2 beide Methyl bedeuten, und

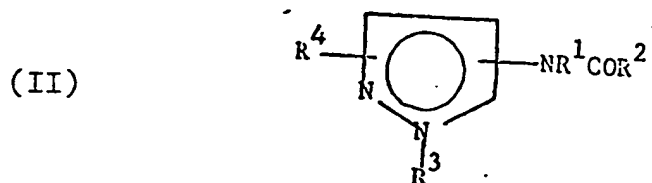
b) Ar nicht durch eine Heteroaryl-, Alkylamino- oder C_2 -Alkenylgruppe substituiertes 1,2,4-Triazolyl bedeuten kann.

13. Verbindung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel I Ar eine gegebenenfalls substituierte 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die als einzige Heteroatome 2 bis 4 Stickstoffatome enthält, wobei die Acylaminogruppe $-NR^1COR^2$ an ein Kohlenstoffatom des Heteroarylrings gebunden ist, R^1 C_{1-10} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl, C_{3-6} -Alkinyl, C_{2-6} -Alkoxyalkyl, C_{2-6} -Carboxyalkyl, C_{1-6} -Halogenalkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{1-6} -alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{2-6} -alkenyl und R^2 C_{1-8} -Alkyl, C_{1-6} -Halogenalkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{3-10} -Cycloalkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{1-6} -alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{2-6} -alkenyl oder R^1 und R^2 gemeinsam einen Lactamring mit 5 bis 7 Ringatomen bedeuten, mit der Maßgabe, daß dann, (a) wenn Ar eine 5-Pyrazolylgruppe darstellt, die 1-Stellung der Pyrazolylgruppe nicht durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann, wenn R^1 und R^2 beide Methyl bedeuten, und (b) Ar nicht durch eine Heteroaryl-, Alkylamino- oder C_2 -Alkenylgruppe substituiertes 1,2,4-Triazolyl bedeuten kann.

14. Verbindung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel I die Heteroarylgruppe unsubstituiert ist oder durch einen oder zwei Vertreter aus der Gruppe C_{1-4} -Alkyl, Benzyl, Phenyl und Halogen sub-

stituiert ist, R^1 C_{1-10} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Benzyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen, und R^2 C_{1-8} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{3-10} -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{4-8} -alkyl, C_{2-8} -Carboxyalkyl oder C_{3-6} -Acyloxyalkyl bedeuten.

15. Verbindung nach einem der Ansprüche 12 bis 14, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel

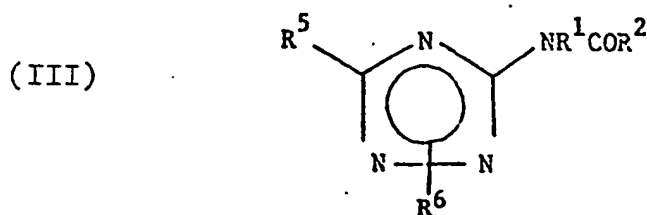


worin R^3 C_{1-4} -Alkyl oder Phenyl und R^4 Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, Phenyl oder Halogen bedeuten und R^1 und R^2 die in den Ansprüchen 12 bis 14 angegebenen Bedeutungen besitzen.

16. Verbindung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel II die Acylaminogruppe $-NR^1COR^2$ an die 3- oder 5-Stellung des Pyrazolkerns bzw. -ringes gebunden ist.

17. Verbindung nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel II R^3 C_{1-4} -Alkyl, R^4 Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl oder Phenyl und $-NR^1COR^2$ einen 5-Substituenten bedeuten, worin R^1 C_{3-6} -Alkyl, Allyl oder Benzyl und R^2 C_{3-6} -Alkyl, Allyl, Benzyl oder C_{3-5} -Cycloalkyl darstellen.

18. Verbindung nach einem der Ansprüche 12 bis 14, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel

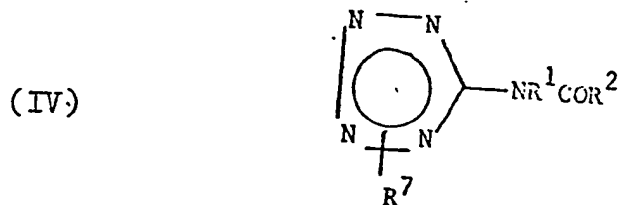


609852/1092

worin R^5 einen ggf. vorhandenen Substituenten aus der Gruppe C_{1-4} -Alkyl und Phenyl und R^6 einen Substituenten an einem der Stickstoffatome, der aus der Gruppe Wasserstoff und C_{1-4} -Alkyl ausgewählt wird, bedeuten und R^1 und R^2 die in den Ansprüchen 12 bis 14 angegebenen Bedeutungen haben.

19. Verbindung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß in dem Triazol der Formel III R^1 C_{1-4} -Alkyl oder gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Benzyl und R^2 C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, Phenyl oder Benzyl bedeuten.

20. Verbindung nach einem der Ansprüche 12 bis 14, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



worin R^7 einen ggf. vorhandenen Substituenten aus der Gruppe C_{1-4} -Alkyl und Benzyl bedeutet und R^1 und R^2 die in den Ansprüchen 12 bis 14 angegebenen Bedeutungen haben.

21. Verbindung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß in der Formel IV R^7 C_{1-4} -Alkyl, das an die 2-Stellung des Tetrazolkerns bzw. -ringes gebunden ist, R^1 C_{3-6} -Alkyl und R^2 C_{3-6} -Cycloalkyl oder C_{3-6} -Alkyl bedeuten.

22. N-Butyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)-2-methylpropanamid.

23. N-Butyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)-cyclohexancarboxamid.

24. N-Benzyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)-benzamid.

25. N-Butyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)-benzamid.
26. N-Methyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)-adamantan-carboxamid.
27. N-Butyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)-crotonamid.
28. N-(o-Chlorbenzyl)-N-(1-methylpyrazol-3-yl)-benzamid.
29. N-Methyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)-heptanamid.
30. N-Methyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)-phenylacetamid.
31. N-Hexyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)-heptanamid.
32. N-(1-Methylpyrazol-3-yl)-N-(2-propenyl)-cyclohexan-carboxamid.
33. N-(1-Butylpyrazol-3-yl)-N-(hexyl)cyclopropan-carboxamid.
34. N-(1-Methylpyrazol-3-yl)-N-(phenylmethyl)-cyclopentan-carboxamid.
35. N-(n-Butyl)-N-(1,3,5-trimethylpyrazol-4-yl)cyclohexan-carboxamid.
36. N-Cyclohexyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)-pentanamid.
37. N-Methyl-N-[3-phenyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl]-heptanamid.
38. N-Methyl-N-[3-phenyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl]-cyclopropan-carboxamid.

39. N-Äthyl- α -methyl-N-[3-phenyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl]-propanamid.
40. N-n-Butyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)-2-methylpropanamid.
41. N-Benzyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)-2-methylpropanamid.
42. N-Hexyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)-2-methylpropanamid.
43. N-n-Butyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)-cyclopentanecarboxamid.
44. N-Benzyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)-cyclopentanecarboxamid.
45. N-Hexyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)-cyclopentanecarboxamid.
46. N-Benzyl-N-(2-benzyltetrazol-5-yl)-2-methylpropanamid.
47. N-Allyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)-acetamid.
48. N-Methyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)heptanamid.
49. N-Allyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)-heptanamid.
50. N-(4-Chlorbenzyl)-N-[3-methyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl]cyclohexancarboxamid.
51. N-Methyl-N-[3-phenyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl]-benzamid.

52. Pharmazeutisches Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin bedeuten:

Ar eine gegebenenfalls substituierte 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die als einzige Heteroatome 2 bis 4 Stickstoffatome enthält, wobei die Acylaminogruppe $-\text{NR}^1\text{COR}^2$ an ein Kohlenstoffatom des Heteroarylrings gebunden ist,

R^1 C_{1-10} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl, C_{3-6} -Alkynyl, C_{2-6} -Alkoxyalkyl, C_{2-6} -Carboxyalkyl, C_{1-6} -Halogenalkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{1-6} -alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{2-6} -alkenyl und

R^2 C_{1-8} -Alkyl, C_{1-6} -Halogenalkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{3-10} -Cycloalkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- C_{2-6} -alkenyl, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- C_{1-6} -alkyl, C_{2-8} -Carboxyalkyl oder C_{3-6} -Acyloxyalkyl,

oder R^1 und R^2 gemeinsam einen Lactamring mit 5 bis 7 Ringatomen,

mit der Maßgabe, daß Ar nicht durch eine Heteroaryl-, Alkylamino- oder C_2 -Alkenylgruppe substituiertes 1,2,4-Triazolyl bedeuten kann,

gegebenenfalls in Kombination mit einem dafür geeigneten, pharmazeutisch verträglichen Träger- oder Hilfsstoff enthält.